Aus der Medizinischen Klinik Tübingen
Direktor: Professor Dr. Bennhold

# Natrium und Kalium in Erythrocyten bei Esidrix-Behandlung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
ERIKA HOLL
aus Ludwigsburg

1962

7048

Aus der Medizinischen Klinik Tübingen
Direktor: Professor Dr. Bennhold

# Natrium und Kalium in Erythrocyten bei Esidrix-Behandlung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
ERIKA HOLL
aus Ludwigsburg

1962

Dekan: Professor Dr. Tonutti

1.Berichterstatter: Dozent Dr. E. Zeh
2.Berichterstatter: Professor Dr. Bennhold

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

Gliederung

1. Einleitung

2. Methode

3. Normalwerte

4. Vergleich mit den Normalwerten anderer Untersucher

5. Natrium- und Kaliumkonzentrationen bei Herzkranken

6. Ergebnisse von anderen Untersuchern bei Dekompensierten

7. Gesonderte Betrachtung der normalen und erhöhten Konzentrationen bei Kranken

8. Die einzelnen Verläufe

9. Zusammenfassung

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549607_0053

Meiner lieben Mutter

in Dankbarkeit gewidmet

Nach einem Vortrag von Professor Schwiegk (1) auf der 25. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung im April 1959 steht nicht die Wasserretention am Anfang der Ödembildung, sondern vor allem eine vermehrte Rückresorbtion von Natrium. Genauso soll im umgekehrten Fall, bei der Ausschwemmung, die Wasserausscheidung erst durch einen vorangehenden Natriumverlust in Gang gesetzt werden, wie Gaunt im Tierversuch und Schwiegk (1) am Menschen beobachten konnten.

Dementsprechend zeigt sich bei einer Behandlung mit neuzeitlichen Diuretica, insbesondere mit Esidrix, nicht nur eine wesentlich vermehrte Ausscheidung von Wasser, sondern vor allem auch eine starke Saliurese. Keller (3) stellte bei 54 Personen mit Ödemen auf eine Esidrixbehandlung von 100 mg/ die eine Steigerung der Natriumausscheidung um 350 %, bei einer Vermehrung der Harnmenge von nur 225 % gegenüber einer behandlungsfreien Vorperiode fest.

Trotz grosser Natriumverluste im Harn wird die Natriumkonzentration des Serums nach den Angaben von Keller (3) und F. Krück (4) durch die Hydrochlorothiazidbehandlung auch über längere Zeit nicht wesentlich berührt.

Aus diesen Tatsachen entstand die Vermutung, dass das vermehrt ausgeschiedene Natrium grösstenteils aus dem Intracellularraum stammen muss. Es ist bis heute noch sehr schwierig, Elektrolytmessungen an Körperzellen selbst durchzuführen. Die beiden möglichen Verfahren sind in der Durchführung nicht einfach. Wesentlicher ist jedoch, dass sie sich nicht beliebig oft wiederholen lassen, wie dies für Beobachtungen während der Ödemausschwemmung erforderlich ist. Es ist also nicht möglich, direkt an Körperzellen während einer längeren Behandlung Elektrolytuntersuchungen zu machen, obwohl dies nach Hungerland die exakteste Untersuchung wäre.

Nun soll sich aber der Erythrocyt, wie Riecker (5) und Riecker und v. Bubnoff (6) beobachteten, in Bezug auf Jonenaustausch und Elektrolytbewegungen genauso verhalten wie eine Körperzelle, sodass hinsichtlich des Elektrolythaushalts die Erythrocyten als Gewebszellen betrachtet wer-

den können. Dadurch ist eine Möglichkeit gegeben, indirekt die Zellelektrolyte zu bestimmen, denn an Erythrocyten lassen sich auf sehr einfache Weise Natrium- und Kaliumuntersuchungen beliebig oft durchführen.

In den folgenden Ausführungen sollen die bei Hydrochlorothiazid-Behandlung vermutlich vorhandenen Natrium- und Kaliumveränderungen in Erythrocyten beziehungsweise Körperzellen festgestellt und untersucht werden.

Methode.

Bei der Auswahl des Versuchsverfahrens wurde in erster Linie Wert auf einen möglichst kleinen methodischen Fehler gelegt, da es sich bei den folgenden Untersuchungen nicht um Aufstellen eines Absolutwerts für Zellelektrolyte handelt, sondern vor allem um die Feststellung eventuell vorhandener Veränderungen in der zellulären Natrium- und Kaliumkonzentration während einer bestimmten Behandlung und über längere Zeit.

Drei Methoden standen zur Auswahl, nach denen unter gleichen Versuchsbedingungen jeweils acht Untersuchungen durchgeführt wurden. Es handelte sich dabei um Armvenenblut, das, anhand eines Aderlasses gewonnen, direkt aus der Flügelkanüle in heparinisierte Zentrifugengläser abgeführt wurde.

I. Vollblut- oder Differenzverfahren.

Bei dieser Mehtode geht es darum, den Elektrolytgehalt zunächst im Gesamtblut, dann im Serum zu bestimmen, und schließlich mit Hilfe des Hämatokrits aus den vorher gewonnenen Elektrolytwerten die Natrium- und Kaliumkonzentration für die Erythrocyten auszurechnen. Die Elektrolytbestimmung erfolgte - wie bei allen anderen Versuchen auch - mit Hilfe eines Flammenphotometers nach Eppendorf.

II.

Verfahren II und III sind sich in der ersten Hälfte gleich. Hier wird das Blut sofort nach Entnahme bei 3400 U/min. 13 Minuten lang zentrifugiert, dann die oberste Schicht des Serums in ein Reagenzglas abpippetiert zur späteren Bestimmung der Natrium- und Kaliumwerte im Serum. Die tieferen Schichten des Serums und die oberen, bei Verfahren II auch die mittleren Lagen des Erythrocytensediments, werden verworfen.

Bei Verfahren II entnimmt man den untersten Schichten des Erythrocytensediments eine Probe von 0,5 ccm, die in einem 25 ml Messekolben mit aqua bidest. bis zur Marke ver-

dünnt und hämolysiert wird. Aus diesem Ansatz kann mit Hilfe des Flammenphotometers direkt die Natrium- und Kaliumkonzentration bestimmt werden.

III. Bei Methode III stand der Gedanke im Vordergrund, dass an den Aussenflächen der Erythrocytenmembran noch Serumelektrolyte hängen, die nachher in die intracellulären Werte mit eingehen. Ausserdem war die vermutlich im Zellsediment noch vorhandene Serummenge unerwünscht. Diese Fehler sollten durch Waschen der Erythrocyten vermieden werden. Das heisst, das mittlere und untere Erythrocytensediment wurde mit isotonischer Glukoselösung vorsichtig vermischt, und das ganze nochmals bei 3400 U/min. 10 Minuten lang zentrifugiert. Nach Absaugen der Waschflüssigkeit und der oberen Lagen der Erythrocyten war eine Weiterbehandlung wie unter Verfahren II beschrieben möglich: Verdünnen des Sediments, Messen der Natrium- und Kaliumkonzentrationen mit dem Flammenphotometer.

Es zeigte sich im Lauf dieser Versuche, dass beim Differenzverfahren zu viele Fehlerquellen vorhanden sind, da dort die intracellulären Werte rechnerisch durch drei Einzelmessungen zustande kommen, die alle einen eigenen methodischen Fehler haben, und diese Fehler schliesslich durch die Umrechnung zum Teil multipliziert und dadurch beträchtlich vergrössert werden. Diese Vermutung bestätigte sich in einer ausserordentlich grossen mittleren Schwankung des Mittelwerts.

Aber auch das Waschen der Erythrocyten hat sich als unzweckmässig erwiesen. Der methodische Fehler bei diesem Verfahren und die gemessenen Natrium- und Kaliumkonzentrationen in der Waschflüssigkeit sind so gross und unterschiedlich, dass angenommen werden muss, dass ein Jonenaustausch stattgefunden hat. Ähnliche Beobachtungen wurden auch von Riecker und von Bubnoff (7) und Furth (8) gemacht.

So blieb als einzige brauchbare Methode Verfahren II, nach dem alle folgenden Untersuchungen durchgeführt wurden.

Es ist möglich, dass bei Verfahren II die gemessenen intracellularen Natrium- und Kaliumwerte nicht tatsächlich vorhandenen Erythrocytenkonzentrationen entsprechen. Jedoch ist die Schwankung und damit der mittlere Fehler des Mittelwerts so gering, dass die Messergebnisse nach dieser Mehtode ohne weiteres miteinander verglichen werden können.

Es hat sich im Lauf der Versuche herausgestellt, dass es allerdings sehr wesentlich ist,

1. immer dieselbe Art von Zentrifugengläser zu benützen, (möglichst solche, die unten langsam konisch zulaufen)
2. die Erythrocytenprobe sofort nach Verwerfen der oberen Sedimentschichten zu entnehmen, und dabei mit geschlossener Pippette und möglichst vorsichtig einzugehen,
3. niemals mehr als eine Probe aus einem Glas zu entnehmen, da die Werte der zweiten Probe sehr häufig zu hoch bzw. zu niedrig liegen, (Vermischen mit überstehendem Serum)
4. aus Sicherheitsgründen jeweils zwei Untersuchungen von jeweils 10 ccm desselben Bluts zu machen.

Zweimalige statistische Ermittlung zu Beginn und am Ende der Versuchsreihe zeigte, dass bei den folgenden Untersuchungen mit einem methodischen Fehler von 0,7 mäqu/l für Erythrocytennatrium (4,1 % des mittleren Normalwertes) und mit 1,1 mäqu/l (1,2 % des mittleren Normalwerts) für Kalium zu rechnen ist. Es ist darin schon ein gewisser Fehler enthalten (für Natrium 0,6 mäqu/l, für Kalium 0,3 mäqu/l), der durch Schwankungen am Flammenphotometer selbst, und durch Schwankungen des Plasmafehlers zustande kommt.

Der Plasmafehler wurde nicht bestimmt, da er bei stets gleichbleibender Versuchsbedingung durch seine Schwankung nur sehr geringfügige Veränderungen der Elektrolytkonzentration macht (siehe Riecker und v. Bubnoff (9) ), und durch Fehlermessungen sowieso mit in der Schwankung enthalten ist.

Die Wahl der Methode ist als richtig bestätigt gefunden

worden bei Riecker (5), Riecker und von Bubnoff (6) und Keitel (10), die alle im Prinzip nach dem gleichen Verfahren arbeiten. Sie unterscheiden sich nur durch andere Umdrehungszahl und verschiedene Zentrifugierzeit. (Riecker: 4000 U/min., Keitel: 4100 U/min. 45 Minuten lang, Riecker 10 Minuten lang.)

Normalwerte.

Zur Ermittlung der normalen Natrium- und Kaliumkonzentration in Erythrocyten wurden bei 14 gesunden oder nur leicht erkrankten Personen die Elektrolytwerte an verschiedenen Tagen gemessen. Die Kontrolle erstreckte sich in 10 Fällen über 10-12 Tage mit insgesamt 5-6 Messungen. Bei den übrigen Personen handelt es sich um mindestens 2 Kontrollmessungen im Abstand von zwei Tagen.

Das Blut wurde wie bei den Ödemkranken später vor dem Frühstück oder kurz danach abgenommen und sofort verarbeitet. Dabei bestand kein Unterschied zwischen den Nüchternwerten und den Werten kurz nach dem Frühstück.

Bei den für jede einzelne Kontrollperson in Tabelle I angegebenen Werten für Natrium und Kalium in Serum und Erythrocyten handelt es sich um den Mittelwert der jeweiligen 2-6 Einzelmessungen.

Wie aus Tabelle I ersichtlich, sind diese Normalwerte bei den einzelnen Personen recht verschieden. Sie liegen grösstenteils in dem durch die Schwankung "s" angegebenen Bereich um den mittleren Normalwert, dem Mittelwert sämtlicher einzelner Normalwerte. Dieser mittlere Normalwert (für Natrium 14,7, für Kalium 89,9 mäqu/l) dient als Standart-Normalwert für die folgenden Untersuchungen an Herzkranken.

Die Grenze zwischen noch normalen Natrium- und Kaliumkonzentrationen der Erythrocyten und erhöhten oder erniedrigten Werten sollte so gelegt sein, dass sie sämtliche 14 Normalwerte in sich schliesst. So werden als pathologisch alle die Werte angesehen, die um mehr als die doppelte Schwankung vom Standart-Normalwert beziehungsweise dem mittleren Normalwert entfernt liegen. Das heisst, die Grenze zwischen normalen und krankhaft veränderten Natriumkonzentrationen liegt bei 17,5 und 11,8 mäqu/l.

Tabelle I : EINZELNE AUFFÜHRUNG DER KONTROLLWERTE

| Name | Diagnose | Mes-sun-gen | Ery Natrium mäqu/l | physiol. Schwank. mäqu | Ery Kalium mäqu/l | physiol. Schwank. mäqu | Serum Kalium mäqu | Serum Natrium mäqu |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Haas | ? | 6 | 13,7 | 1,0 | 88,7 | 2,5 | 4,6 | 156,7 |
| Jung | Abszess | 6 | 16,9 | 2,4 | 90,4 | 2,6 | 4,1 | 157,3 |
| Holl | gesund | 6 | 17,0 | 0,9 | 86,7 | 2,4 | 4,1 | 159,1 |
| Mirel | Diabetes | 6 | 13,2 | 1,1 | 79,1 | 2,7 | 4,1 | 145,8 |
| Halm | Asthma | 6 | 15,5 | 0,6 | 91,5 | 4,0 | 3,9 | 149,5 |
| Mändele | ? | 6 | 14,0 | 0,8 | 89,4 | 0,2 | 3,9 | 152,8 |
| Fischer | gesund | 6 | 13,9 | 0,7 | 88,1 | 2,6 | 3,9 | 151,5 |
| Sailer | Pleuritis | 6 | 14,8 | 1,0 | 96,3 | 3,2 | 3,6 | 151,8 |
| Polenski | Grippe | 4 | 12,2 | 1,1 | 96,0 | 0,7 | 4,1 | 146,4 |
| Martin | Diabetes | 5 | 13,2 | 1,0 | 86,9 | 3,5 | 4,6 | 145,9 |
| Dehner | Gastritis | 5 | 16,1 | 0,9 | 96,7 | 4,0 | 4,3 | 157,1 |
| Schaal | Galle | 3 | 15,3 | 1,9 | 88,3 | 4,0 | 3,7 | 150,8 |
| Koch | Gastritis | 3 | 14,4 | 1,1 | 90,6 | 1,1 | 4,6 | 152,9 |
| Zimmermann | ? | 2 | 15,6 | 0,4 | 90,1 | 0,2 | 3,8 | 148,8 |
| mittlerer Normalwert: | | | 14,7 s: 1,4 | 1,1 | 89,9 s:4,6 | 2,4 | 4,1 | 151,9 |

Während sich für das Erythrocytennatrium bei Gesunden leicht gewisse Grenzen ziehen lassen, ist dies für das Kalium wie Tabelle I und Darstellung 2 zeigen, nicht gut möglich. Die Normalwerte liegen zwar grösstenteils um den Mittelwert von 80,9 mäqu/l herum, jedoch scheint zwischen 96 und 97 mäqu/l nochmals eine kleine Häufung zu liegen. Ausserdem findet sich bei 80 mäqu/l nochmals ein vereinzelter Wert. Demnach können die Kaliumwerte bei Gesunden über eine Skala von beinahe 20 mäqu/l streuen. Zu denken wäre allerdings auch, dass die Gesunden sich nach ihrer Erythrocyten-Kaliumkonzentration in drei Gruppen einteilen lassen mit jeweils dem Mittelwert bei 80, 90 und 98-100 mäqu/l. Eine endgültige Klärung ist erst bei einer sehr grossen Anzahl von Versuchspersonen möglich. Für diese Theorie würden allerdings die Ergebnisse von Riecker und v. Bubnoff (5 und 6) beziehungsweise Keitel (10) sprechen. Erstere haben als Mittelwert für die Erythrocyten-Kaliumkonzentration von 11 Gesunden 80 beziehungsweise bei einer späteren Untersuchung 81 mäqu/l gefunden, und Keitel gibt einen Wert an, der auf dieses Bezugssystem (mäqu/l) umgerechnet etwa bei 100 mäqu/l liegt. Über diese Versuchsergebnisse soll später berichtet werden.

Da es sich bei den folgenden Untersuchungen um Beobachtungen über längere Zeit unter Hydrochlorothiazid-Einfluss handelt, ist es noch interessant zu wissen, wie sich bei Gesunden die Natrium- und Kaliumkonzentrationen der Erythrocyten im Laufe mehrerer Tage verhalten. Aus diesem Grund wurden die Beobachtungen an Gesunden meist über 10-12 Tage ausgedehnt. Es stellte sich allerdings später durch Beobachtungen an Kranken heraus, dass es besser gewesen wäre, diese Kontrollen noch längere Zeit fortzusetzen.

Wie in Tabelle I anhand der physiologischen Schwankungen ersichtlich, schwanken die Einzelwerte meist nur wenig um den Normalwert. In 3-4 Fällen befinden sich die physiologischen Schwankungen sogar noch innerhalb des methodischen Fehlers. Es kann gesagt werden, dass Veränderungen in der Erythrocytenkonzentration, die grösser als 2,2 mäqu/l für

Natrium und grösser als 8 mäqu/l für Kalium sind, mit grosser Wahrscheinlichkeit bei Gesunden nicht vorkommen. Allerdings zeigt von diesen 14 Kontrollpersonen eine (Tabelle I: Jung) nach diesen Gesichtspunkten aus unerklärlichen Gründen ein unnormales Verhalten der Erythrocyten-Natriumkonzentration. Es ist aber nicht möglich festzustellen, ob diese Konzentrationsänderung ohne medikamentösen Einfluss vor sich gegangen ist, da die Patientin einen längeren Klinikaufenthalt hinter sich hatte, und sich zur Zeit der Messungen noch in stationärer Behandlung befand.

Vergleich der hier gefundenen Normalwerte mit anderen Angaben.

Wie eingangs erwähnt, arbeiten Riecker und von Bubnoff (München), sowie Keitel (U.S.A.) schon einige Zeit an Elektrolytuntersuchungen der Erythrocyten. Trotzdem die Methoden sich ziemlich genau entsprechen, werden als Normalwerte vor allem für das Erythrocytenkalium verschiedene Konzentrationen angegeben. Ein Vergleich der Ergebnisse ist insofern erschwert, als Keitel seine Resultate nicht wie Riecker und v. Bubnoff, und wie es in der vorliegenden Arbeit getan wurde, in mäqu/l Erythrocyten angibt, sondern die Elektrolytwerte entweder auf kg Trockensubstanz der Erythrocyten oder auf das Zellwasser bezieht. Die in Tabelle II angegebenen Vergleichswerte können für Keitel nur näherungsweise betrachtet werden, weil zur Umrechnung der Wassergehalt der Zellen, wie Riecker und v. Bubnoff ihn angeben, benützt worden ist. Die übrigen Umrechnungsfaktoren stammen aus Angaben, die Keitel in seiner Arbeit selbst gemacht hat.

Tabelle II

Zusammenstellung der von verschiedenen Autoren aufgefundenen Normalwerte

| Autoren | Zahl d. Versuchspersonen | Ery-Na mäqu/l | Ery-K mäqu/l | Na/K |
|---|---|---|---|---|
| Mokotoff (11) | ? | | | 0,256 |
| Riecker ( 5) | 11 | 16,8 | 80,5 | 0,208 |
| Riecker u. v.Bub. ( 6) | 8 | 16,4 | 81,1 | 0,202 |
| vorl.Arbeit | 14 | 14,7 | 89,9 | 0,164 |
| Keitel (10) | 30 | 16,3 | 101,0 | 0,146 |

Die Werte von Riecker und v. Bubnoff sind schon korrigiert unter Berücksichtigung des Plasmafehlers. Keitel gibt für Männer und Frauen stark unterschiedliche Werte an (Frauen: Natrium 35,9 mäqu/kg, Kalium 276,0 mäqu/kg; Männer: Natrium 43,2 mäqu/kg, Kalium 267,4 mäqu/kg). In Tabelle II handelt es sich um den Mittelwert aus beiden Angaben.

Da die Vergleichsmöglichkeiten auch mit den Autoren, die mit Bilanzmessungen und Gewebsanalysen arbeiten (Mokotoff zum Beispiel), sehr erschwert sind, ist in Tabelle II jeweils noch der Na/K-Quotient angegeben, der in diesem Fall am sichersten die Unterschiede in den Ergebnissen aufzeigen kann.

Es ist nicht einwandfrei zu klären, wodurch diese Differenzen in den Angaben der Normalwerte zustande kommen. Sicher ist durch die meist geringe Zahl der Kontrollpersonen der Mittelwert mehr oder weniger vom Zufall abhängig, vor allem da die Kaliumwerte beim Gesunden über eine sehr grosse Skala streuen können, wie dies aus verschiedenen Beobachtungen hervorgeht. Ausserdem sind die zum Standard-Normalwert führenden Kontrollmessungen nicht bei allen Autoren unter gleichen Bedingungen durchgeführt worden. So gibt Riecker für seine Normalwerte 2-5 maliges Messen einer Kontrollperson während 24 Stunden bei freier Nahrungszufuhr an, während in der vorliegenden Arbeit die Nüchternwerte an 2-6 verschiedenen Tagen zu einem Kontrollwert geführt haben. Dadurch könnte der gegenüber den Angaben von Keitel und Riecker niedere Natrium-Normalwert erklärt sein. Schliesslich arbeitet jeder Untersucher mit einem anderen Flammenphotometer, das jeweils seinen eigenen spezifischen Fehler aufweist.

Natrium- und Kaliumkonzentrationen bei den kompensierten Herzkranken.

Theoretische Überlegungen liessen es als sehr wahrscheinlich erscheinen, dass Kranke mit cardialen Ödemen eine erhöhte Natriumkonzentration in den Erythrocyten beziehungsweise Körperzellen aufweisen; und zwar bestand die Vermutung, dass zwischen dem Ausmass der Ödeme und der Konzentrationssteigerung ein Proportionalitätsverhältnis bestehen muss.

Tabellen III-IV zeigen, dass von einem Zusammenhang zwischen Ödemen und Natriumkonzentration in Erythrocyten nicht ohne weiteres gesprochen werden kann. Zwar können Kranke mit schwersten Ödemen Natriumwerte aufweisen, die mehr als das doppelte des Standart-Normalwerts betragen; genau so sind aber Erythrocyten-Natriumwerte im Normalbereich vorhanden.

Tabelle III

| Name | Odeme | vor d. Ausschwem. | | nach d. Ausschwem. | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Na mäqu/l | K mäqu/l | Na mäqu/l | K mäqu/l |
| Beck | +++ | 35,6 | 92,4 | 27,8 | 91,5 |
| Eichinger | ++ | 26,4 | 85,4 | 17,4 | 93,7 |
| Arnold | +++ | 25,7 | 99,2 | + | |
| Rossmark | +++ | 23,7 | 99,2 | 17,9 | 95,0 |
| Löffler | ++ | 23,6 | 99,8 | 14,8 | 98,2 |
| Walker | +++ | 21,9 | 88,0 | 15,8 | 94,9 |
| Heinen | +++ | 19,7 | 88,0 | 26,5 | 89,2 |
| Schäfer | +++ | 17,6 | 96,8 | 14,0 | 95,6 |
| Fauser | ++ | 17,5 | 93,3 | 24,3 | 91,8 |
| Henle | ++ | 15,7 | 94,0 | 11,9 | 80,0 |
| Hellstern | ++ | 15,4 | 93,0 | + | |
| Diether | +++ | 14,2 | 104,0 | 14,3 | 100,4 |
| Ottmüller | +++ | 13,6 | 99,0 | + | |
| Pfeffer | +++ | 12,3 | 95,7 | + | |
| Mittelwert: | | 20,2 | 94,8 | 18,5 | 93,0 |

Tabelle IV

| Name | Ödeme | vor d. Ausschwem. Na mäqu/l | vor d. Ausschwem. K mäqu/l | nach d. Ausschwem. Na mäqu/l | nach d. Ausschwem. K mäqu/l |
|---|---|---|---|---|---|
| Wannenmacher | + | 24,1 | 87,4 | 28,6 | 74,1 |
| Nill | (+) | 21,5 | 89,8 | – | – |
| Nietschke | + | 20,2 | 88,3 | – | – |
| Waiblinger | + | 18,9 | 92,7 | 16,8 | 90,1 |
| Stimmler | (+) | 18,8 | 96,3 | 19,3 | 86,8 |
| Schwab | (+) | 18,3 | 92,8 | 19,7 | 82,5 |
| Hagenloch | (+) | 17,1 | 94,1 | 15,3 | 91,1 |
| Ludwig | (+) | 16,8 | 91,9 | + | |
| Wild | + | 14,5 | 93,0 | – | – |
| Schöller | + | 14,3 | 87,2 | 16,6 | 86,6 |
| Straub | (+) | 13,6 | 92,8 | – | |
| Haist | (+) | 13,3 | 91,2 | 17,4 | 91,2 |
| Haigis | + | 13,3 | 93,6 | 13,1 | 96,8 |
| Fuchsloch | + | – | – | 19,4 | 96,1 |
| Krauss | (+) | – | – | 13,4 | 97,6 |
| Jennisch | (+) | – | – | 14,8 | 94,7 |
| Mittelwert: | | 17,3 | 92,3 | 17,7 | 89,5 |

Tabelle V
Herzinsuffiziente ohne Ödeme

| Name | vor d. Ausschwem. Na mäqu/l | vor d. Ausschwem. K mäqu/l | nach d. Ausschwem. Na mäqu/l | nach d. Ausschwem. K mäqu/l |
|---|---|---|---|---|
| Fuger | 24,1 | 77,6 | – | – |
| Haas | 16,0 | 90,2 | 15,0 | 84,2 |
| Fischer | 15,4 | 91,8 | 20,7 | 94,0 |
| Heidler | 15,1 | 89,9 | 17,4 | 80,3 |
| Schulz | 14,7 | 96,0 | 17,5 | 91,5 |
| Müller | 11,0 | 91,5 | 12,1 | 87,8 |
| Mittelwert: | 14,4 | 91,9 | 14,5 | 87,6 |

Nach einem Bericht von Jahrmärker (12) werden die Verhältnisse an der Erythrocytenmembran durch starke Dekompensation gestört, wodurch es zu Einwandern von Natrium in die Zellen kommt. Demnach müsste jeder stark Dekompensierte erhöhtes Erythrocytennatrium aufweisen. In diesem Zusammenhang sind vor allem die während der Ausschwemmung an Herz- und Kreislaufversagen verstorbenen Patienten Hellstern, Ottmüller, Pfeffer und Arnold (Tabelle III) interessant. Von diesen vier Personen mit sehr starken Ödemen haben am Tag vor ihrem Tod noch drei völlig normale Natrium- und Kaliumkonzentrationen aufgewiesen. Es handelt sich bei diesen Beobachtungen um Messungen an mindestens drei verschiedenen Tagen. Trotz reichlicher Esidrix-Behandlung ist in dieser Zeit keine Veränderung grösser als die physiologische Schwankung in der zellulären Natrium- und Kaliumkonzentration beobachtet worden.

Eine Beziehung zwischen dem Grad der Ödeme und der Erythrocyten-Natriumkonzentration zeigt sich nicht an der Konzentration jedes einzelnen Patienten, sondern nur am Mittelwert, der nach dem Grad der Ödeme zusammengeschlossenen Gruppen. Grundsätzlich sind bei jedem Ausmass der Ödeme normale und erhöhte Natrium- und Kaliumwerte vorhanden.

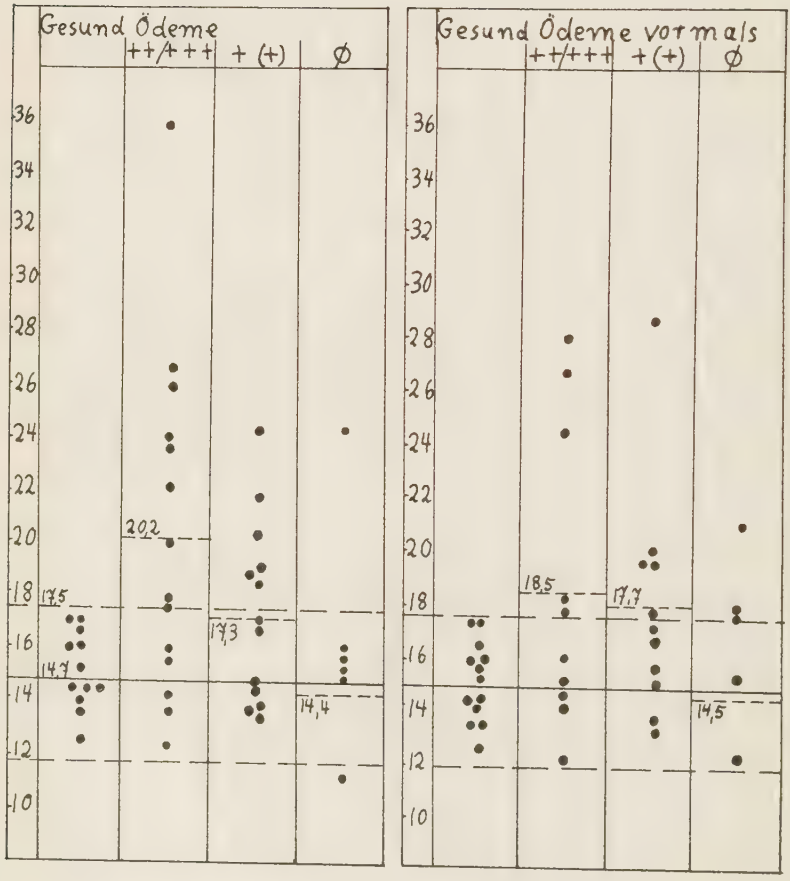
Nach der Ödemausschwemmung mit Esidrix ist die Natriumkonzentration bei Ödemkranken dritten und zweiten Grades durchschnittlich niederer als vor der Behandlung, wie Darstellung 1 und Tabelle III zeigen; jedoch finden sich auch dann noch einzelne erheblich erhöhte Natriumwerte.

Die Kaliumkonzentration scheint durch die Behandlung ungeachtet der Schwere der Erkrankung abzunehmen (Darstellung 2), während bei Natrium im wesentlichen nur die schlimmsten Fälle anzusprechen scheinen.

Darstellung 1

A: Natrium vor der Ausschwemmung

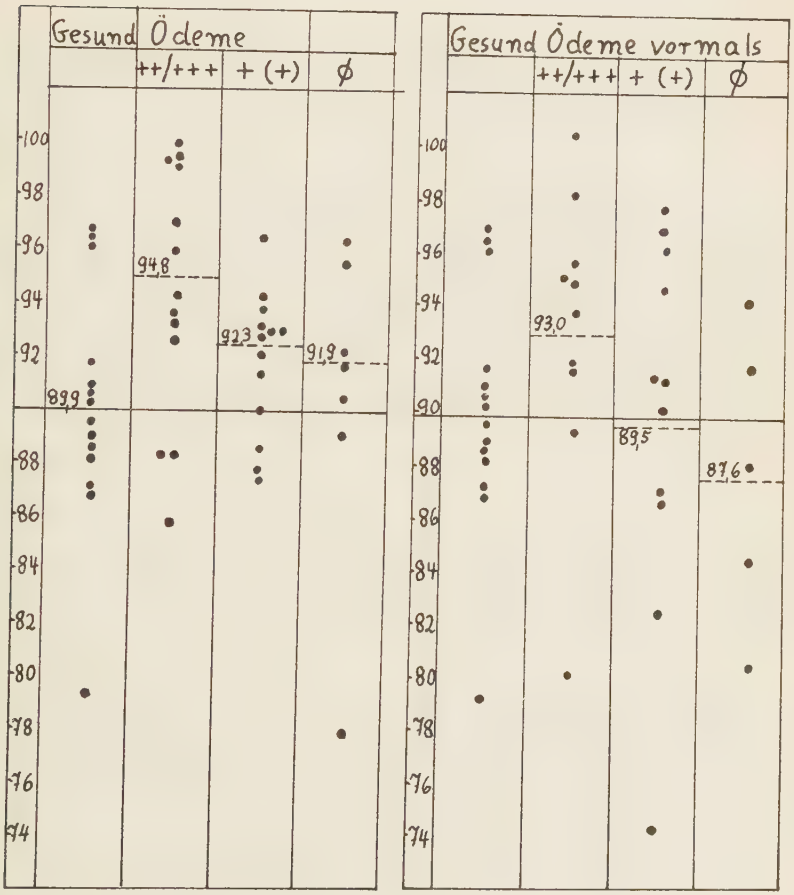
B: Natrium nach der Ausschwemmung



Darstellung 2

A: Kalium vor der Flusschwemmung

B: Kalium nach der Flusschwemmung



Diese Untersuchungen sind auf Grund der Werte vor und nach der Ausschwemmung gemacht worden ohne Berücksichtigung der dazwischen liegenden Veränderungen. Die bisherigen Ergebnisse lassen sich folgendermassen zusammenfassen:

1. Durchschnittlich scheinen Kranke mit cardialen Ödemen eine höhere Natrium- und Kaliumkonzentration in den Erythrocyten zu haben als Gesunde.

2. Diese durchschnittliche Erhöhung steht wahrscheinlich in ursächlicher Beziehung mit dem Grad der Dekompensation.

3. Durch Behandlung mit Esidrix lässt sich die Konzentration von Natrium und Kalium in Erythrocyten erniedrigen. Dies gilt anscheinend aber nicht für das Erythrocytennatrium bei Kranken mit mässigen und geringen Ödemen. Hier liegt der Mittelwert vor und nach der Behandlung an der obersten Grenze des festgesetzten Normalbereichs. Er scheint durch die Behandlung eher noch gesteigert zu werden.

4. Die Erythrocytenkaliumwerte lassen sich nicht ohne weiteres in normale und pathologische Werte aufteilen. Daher können beim Kalium lediglich die Mittelwerte miteinander verglichen werden.

6. Grundsätzlich kann von dem Grad der Ödeme nicht auf die Erythrocytenkonzentration von Natrium und Kalium geschlossen werden, weil in jedem Krankheitsstadium völlig normale Elektrolytwerte vorkommen.

Ergebnisse anderer Untersucher.

Es ist auch hier schwierig, genaue Vergleiche zwischen den einzelnen Ergebnissen zu ziehen, weil ein Teil der Untersucher nicht die Elektrolytkonzentration, sondern den Gehalt, das heisst die Natrium- beziehungsweise Kaliummenge, bezogen auf die Trockensubstanz der Zellen, angibt. Ob sich aber Gehalt und Konzentration proportional verhalten, ist nicht geklärt.

Die Angaben über das Zellkalium sind einheitlicher als die über Natrium. Keitel (10) fand zwar bei Kranken mit Ödemen verschiedener Ursache den Kaliumgehalt in Erythrocyten erhöht; ältere Angaben von Autoren, die Bilanzuntersuchungen durchführen, Harrison und Alexander (13), geben bei Herzinsuffiziens jedoch einen eindeutig erniedrigten Kaliumgehalt in den Muskelzellen an, während die Beobachtungen von Mokotoff von der Methode abhängen. Die beiden Substitutionsmittel Chlorid und Inulin führen dort sowohl zum Ergebnis einer nicht signifikanten Veränderung, als auch zu einer Erniedrigung um 10 %.

Zu den neuesten Untersuchungen über Erythrocyten-Elektrolyte gehören die Arbeiten von Riecker und Riecker und v. Bubnoff. Dort wird ebenfalls über eine bei Herzinsuffizienten mit Ödemen gefundene Verminderung der Kaliumkonzentration um 3,3 mval/l gegenüber den Normalwerten berichtet. Diese Beobachtungen scheinen eine Bestätigung zu sein für die Theorie von Jahrmärker (12), nach der eine schwere Herz- und Leberinsuffiziens eine celluläre Kaliumverarmung auch bei normalem Blutspiegel mit sich bringt. Bei schwerer Herzinsuffizienz soll dieser celluläre Kaliumverlust auf Grund von Zellstoffwechselstörungen und Aldosteronismus möglich sein.

Bei den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit sind, entgegen den bisherigen Beobachtungen, die Erythrocyten-Kaliumkonzentrationen bei Kranken mit schweren Ödemen durchschnittlich erhöht, während sie bei mittleren und leichten Fällen noch als normal bezeichnet werden können. Die Anga-

ben über die Kaliumkonzentration sind allerdings, wie schon früher gesagt, nicht so zuverlässig wie die über die Natriumwerte, weil hier die Ergebnisse mehr als sonst von der Zahl der beobachteten Fälle abhängen.

Im Zusammenhang mit dem, wie in der Literatur berichtet, häufigen niederen Kaliumgehalt beziehungsweise der geringeren Konzentration der Zellen sind die Tierversuche von Hingerty, Conway und Hebbel (14) interessant, die bei Ratten 25 % des Muskelkaliums durch Natrium ersetzt sahen, wenn die Ratten auf niedere Kaliumaufnahme gesetzt wurden. Ganz ähnliche Beobachtungen konnte Mokotoff (11) an Menschen machen, die einen Monat lang sehr wenig Kalium in der Nahrung zugeführt bekamen und nach dieser Zeit einen um 10 % niederen Kaliumgehalt aufwiesen als die normal ernährten.

Es besteht immerhin die Möglichkeit, dass die unterschiedlichen Beobachtungen im Kaliumgehalt beziehungsweise der Kaliumkonzentration bei Herzinsuffizienten auf einer anderen Handhabung der Behandlung und Ernährung in den einzelnen Ländern und Kliniken beruht. Wenn durch kaliumarme Ernährung der zelluläre Kaliumgehalt erniedrigt werden kann, müsste im umgekehrten Fall eine Erhöhung möglich sein. Die Kranken, an denen die weiter vorn beschriebenen Untersuchungen gemacht wurden, standen vor der stationären Aufnahme längere Zeit in Behandlung, bei der auch Diuretica angewendet wurden. Es wäre daher zu denken, dass diese Kranken kaliumreich ernährt wurden um einer Hypokaliämie vorzubeugen.

Die Untersuchungen am Zellnatrium scheinen wenigstens in neuerer Zeit einheitlicher zu sein. Von Jahrmärker (12), Riecker und v. Bubnoff (6) und Mokotoff (11) wird für Ödemkranke eine Erhöhung der Werte angegeben, sei es in Gehalt oder Konzentration. Aus den Aufstellungen von Keitel geht nicht klar hervor, in welcher Weise die Natriumwerte bei Ödemkranken sich verändert haben.

Nach einer Aufstellung von Riecker und v. Bubnoff (6) haben Gewebsanalysen und Bilanzversuche in dekompensiertem Zustand bei Herzkranken die verschiedensten Ergebnisse ge-

bracht. Mokotoff, Ross und Leiter, Cort und Matthews fanden den Natriumgehalt erhöht, während Squires, Crosby und Elkinton über unveränderte Werte berichten. Bei Miller, Iseri, Boyle und Myere hat der Natriumgehalt sich sogar als vermindert erwiesen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen bei Dekompensierten sowohl erhöhte als auch unveränderte Werte.

Gesonderte Betrachtung der erhöhten und normalen Natriumkonzentrationen bei Dekompensierten vor und nach der Esidrixbehandlung.

Da in jedem Krankheitsstadium normale und erhöhte Natriumwerte vorkommen, hat es sich für die weiteren Ausführungen als vorteilhafter gezeigt, die Untersuchungspersonen nicht nach dem Grad ihrer Ödeme, sondern nach ihrer Erythrocyten-Natriumkonzentration einzuteilen. Dabei lassen sich zwei Gruppen aufstellen:

1. Solche mit erhöhtem Natrium (Gruppe A)
2. Solche mit Natriumwerten innerhalb dem Normalbereich (Gruppe B)

Unter 29 kranken Versuchspersonen, die über mindestens sechs Tage beobachtet wurden, kommt nur eine mit einem erniedrigten Natrium vor; daher erübrigt sich eine dritte Unterteilung der Werte.

In Darstellung 3 ist versucht worden, die Verteilung der Natriumwerte vor und nach der Ausschwemmung nach den beiden Gruppen geordnet zu veranschaulichen. Die mit einem Kreis umgebenen Punkte stellen Werte dar, die, falls es sich um Konzentrationen vor der Ausschwemmung handelt, unter der Behandlung mit Hydrochlorothiazid ansteigen werden, oder durch Ansteigen um mehr als die physiologische Schwankung während der Behandlung zustande gekommen sind. Dabei darf nicht ausser acht gelassen werden, dass in dieser Darstellung nur die Werte am Beginn und Ende der Beobachtung angegeben sind, ohne Rücksicht auf die dazwischenliegenden Veränderungen. Das Ende der Beobachtungszeit fällt etwa mit dem Beginn der Ödemfreiheit zusammen. Da die Ausschwemmung bei den einzelnen Personen verschieden schnell vor sich ging, liegen die Werte vor und nach der Ausschwemmung zeitlich ganz unterschiedlich weit von einander entfernt. Bei diesen in Darstellung 3 angeführten Werten handelt es sich um A: 10 Langzeit- und 4 kurzfristige Beobachtungen und B um 7 Langzeit- und 5 kurzfristi-

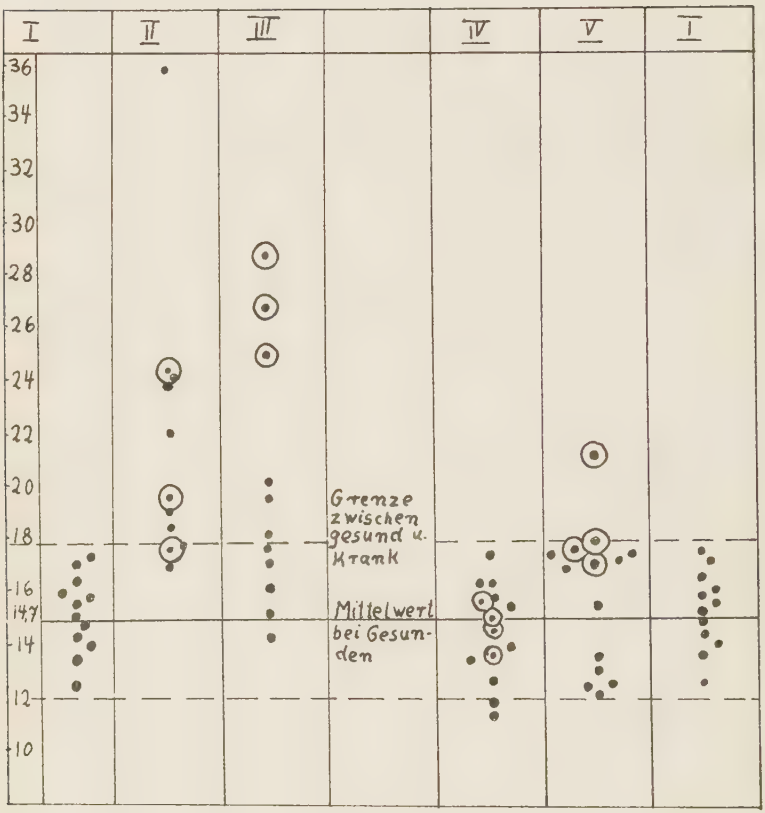
ge Beobachtungen, wobei die Langzeitbeobachtungen sich über mindestens 18 Tage und die kurzfristigen über 6-18 Tage erstrecken.

Aus Darstellung 3 ist ersichtlich, dass bei hohem Erythrocytennatrium durch die Behandlung in erster Linie eine Abnahme der Konzentration stattfindet und zwar so stark, dass von 10 vorher erhöhten Werten nach der Ausschwemmung etwa die Hälfte innerhalb des Normalbereichs liegt. Nur in 2 Fällen konnte hier keine endgültige Veränderung durch Esidrix beobachtet werden.

Bei Kranken mit normalen Natriumwerten kommt in keinem Fall eine Erniedrigung unter den Normalbereich (11,5 mäqu/l) vor, vielmehr scheinen die meisten Werte nicht von der Hydrochlorothiazidbehandlung berührt zu werden.

Auffallend an Darstellung 3 ist jedoch, dass in beiden Gruppen etwa in 25 bzw. 36 % aller Fälle eine deutliche Erhöhung der Natriumkonzentrationen durch die Ausschwemmung beobachtet werden konnte. Diese Steigerung der Konzentration liess sich in keine Beziehung zur Natriumausscheidung im Urin oder dem Grad der Ödeme setzen.

Darstellung 3




I Erythrocyten-Natrium bei Gesunden

II Erythrocyten-Natrium bei Kranken mit erhöhten Werten vor der Hausschwemmung

III nach der Hausschwemmung

IV / V dasselbe bei Kranken mit normalem Natrium.

Tabelle VI (Natriumwerte)

| Name | Ödeme | Beobachtungsdauer | Esidrix mg | Ausscheidung | Na vor d. Behandlung mäqu/l | | Natrium während der Behandlung 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | Na nach d. Behandlung 1 | 2 | 3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Haist | (+) | 19 | 75 | 1,4 | 13,3 | 13,6 | 14,2 | 14,6 | 16,6 | 17,4 | | | | | | – | – | | Langzeitbehandlung |
| Hagenloch | (+) | 19 | 35 | – | | 17,1 | 17,6 | 20,2 | 15,3 | 16,6 | | | | | | – | – | | |
| Ristel | ++ | 28 | 56 | – | | 16,0 | 14,7 | 14,1 | 12,2 | 14,9 | 17,4 | | | | | 14,3 | 12,9 | 13,7 | |
| Schulz | – | 18 | 50 | 3,6 | | 14,7 | 14,4 | 15,9 | 14,7 | 17,5 | | | | | | | | | |
| Schäfer | +++ | 57 | 76 +Masoten | – | 17,6 | 15,0 | 13,9 | 11,8 | 12,2 | 11,2 | 13,0 | | | | | | | | |
| Henle | ++ | 23 | 56 | – | 15,7 | 11,2 | 11,7 | 12,5 | 12,8 | | | | | | | 11,9 | | | |
| Haigis | + | 21 | 50 | – | | 13,3 | 13,1 | 13,7 | 13,1 | 14,4 | | | | | | 13,1 | | | |
| Müller | – | 14 | 25 | 2,0 | 11,0 | 11,2 | 11,5 | 12,5 | 12,1 | | | | | | | | | | Kurzzeitbehandlung |
| Haas | – | 14 | 27 | 3,0 | | | 16,0 | 15,0 | 14,5 | 14,5 | 14,9 | | | | | | | | |
| Heidler | – | 9 | 100 | 1,7 | 15,1 | 16,1 | 17,4 | | | | | | | | | | | | |
| Fischer | – | 16 | 50 | 2,7 | | | 15,4 | 17,6 | 19,1 | 20,0 | | | | | | 20,7 | | | |
| Schöller | + | 7 | 50 | 1,2 | | 15,7 | 15,2 | 16,6 | | | | | | | | | | | |
| Diether | +++ | 12 | – | 2,0 | | | (14,2 | 13,5 | 14,7 | 15,4 | 14,0 | 14,3) | | | | | | | |
| Fuchsloch | + | 20 | 33 | – | | | 19,1 | 20,4 | 19,2 | 19,4 | | | | | | | | | Langzeitbehandlung |
| Stimmler | (+) | 30 | 50 | – | | – | 18,8 | 19,6 | 22,4 | 21,0 | 23,8 | 23,2 | 22,4 | 18,0 | | 19,3 | | | |
| Beck | +++ | 22 | 40 | 0,7 | 35,6 | 34,9 | 29,3 | 25,7 | 27,2 | 27,2 | | | | | | | | | |
| Waiblinger | + | 19 | 15 | 0,7 | | 18,9 | 19,0 | 19,5 | 19,5 | 18,3 | 16,8 | | | | | | | | |
| Heinen | +++ | 26 | 46 | 1,7 | 19,6 | 19,8 | 20,4 | 19,1 | 19,9 | 18,9 | 17,8 | 16,0 | 18,0 | | | 26,5 | | | |
| Nill | (+) | 24 | 50 | – | 21,5 | 21,3 | 19,4 | 17,9 | | | | | | | | 15,0 | 14,5 | | |
| Walker | +++ | 26 | 29 | 1,5 | | | 21,9 | 23,3 | 20,5 | 21,6 | 21,4 | 20,4 | 19,8 | 19,1 | 16,4 | 15,8 | | | |
| Eichinger | ++ | 43 | 22 | 2,7 | | | 26,4 | 27,8 | 23,3 | 23,3 | 20,2 | 17,7 | 16,7 | 17,4 | 20,2 | | | | |
| Fauser | ++ | 22 | 29 | 1,5 | 17,5 | 18,3 | 19,9 | 24,3 | | | | | | | | | | | |
| Wannenmacher | + | 19 | 68 | – | 24,1 | 27,5 | 27,7 | 28,0 | 27,2 | 28,5 | | | | | | | | | |
| | | | | | | 29,5 | 27,1 | | | | | | | | | | | | |
| Schwab | (+) | 17 | 71 | – | 18,1 | 18,5 | 18,7 | 21,1 | 23,4 | | | | | | | 22,7 | 19,7 | | Kurzzeitbehandlung |
| Roßmark | ++ | 9 | 50 | – | | | 23,7 | 22,1 | 17,1 | 17,9 | | | | | | 17,9 | | | |
| Löffler | ++ | 6 | 100 | – | | | 23,1 | 16,5 | 16,6 | 14,8 | | | | | | | | | |
| Jennisch | + | 10 | 25 | – | | | 18,3 | 16,5 | 15,8 | 14,8 | | | | | | | | | |

normale Ausgangswerte

erhöhte Ausgangswerte

—— vorangegangener Anstieg oder Anstieg im Folgenden

—— " Abfall " Abfall " "

Tabelle VII (Kaliumwerte)

| Name | Ödeme | Beobachtungsdauer | Esidrix mg | Ausscheidung | Na vor d. Behandlung mäqu/l | | Natrium während der Behandlung 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | Na nach d. Behandlung 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Haist | (+) | 19 | 75 | | 91,2 | 92,5 | 92,3 | 90,0 | 92,7 | 91,2 | | | | | | | | |
| Hagenloch | (+) | 19 | 35 | – | | 94,1 | 96,0 | 94,0 | 91,1 | 100,8 | | | | | | | | |
| Ristel | ++ | 28 | 56 | – | | 85,1 | 97,5 | 87,0 | 89,0 | 89,7 | 92,0 | | | | | 92,2 | 87,0 | 98,0 |
| Schulz | 0 | 18 | 50 | | | 96,0 | 93,2 | 92,7 | 84,0 | 91,5 | | | | | | | | |
| Schäfer | +++ | 57 | 76 +Masoten | – | 96,8 | 96,8 | 95,0 | 104,1 | 96,8 | 91,0 | | | | | | | | |
| Henle | ++ | 23 | 56 | – | 94,0 | 95,1 | 96,3 | 91,3 | 94,8 | | | | | | | 81,3 | | |
| Haigis | + | 21 | 50 | – | | 93,6 | 99,6 | 94,2 | 98,1 | 101,5 | | | | | | 96,8 | | |
| Müller | 0 | 14 | 25 | | 91,5 | 89,5 | 87,5 | 87,7 | 87,8 | | | | | | | | | |
| Haas | 0 | 14 | 27 | | | | 90,2 | 89,5 | 88,8 | 85,5 | 84,2 | | | | | | | |
| Heidler | 0 | 9 | 100 | | 89,9 | 76,6 | 80,3 | | | | | | | | | | | |
| Fischer | 0 | 16 | 50 | | | | 91,8 | 90,6 | 92,6 | 94,9 | 93,3 | | | | | 94,0 | | |
| Schöller | + | 7 | 50 | | | 87,3 | 97,2 | 98,3 | 101,5 | | | | | | | | | |
| Diether | +++ | 12 | – | – | | | (104,0 | 98,5 | 99,5 | 98,0 | 95,1 | 100,4) | | | | | | |
| Fuchsloch | + | 20 | 33 | – | | | 95,9 | 90,7 | 92,3 | 90,3 | 96,1 | | | | | | | |
| Stimmler | (+) | 30 | 50 | – | | | 94,3 | 91,0 | 86,1 | 86,5 | 86,0 | 81,9 | 91,2 | 93,1 | | 86,8 | | |
| Beck | +++ | 22 | 40 | | 89,0 | 92,4 | 91,7 | 87,7 | 90,5 | 88,5 | 91,5 | | | | | | | |
| Waiblinger | + | 19 | 15 | | | 92,7 | 95,7 | 96,5 | 92,7 | 93,2 | 90,1 | | | | | | | |
| Heinen | +++ | 26 | 46 | | 87,8 | 87,7 | 91,3 | 91,5 | 93,7 | 92,1 | 92,0 | 87,6 | | | | 84,3 | | |
| Nill | (+) | 24 | 50 | – | 89,8 | 86,8 | 93,5 | 98,0 | | | | | | | | 94,3 | 94,3 | |
| Walker | +++ | 26 | 29 | | | | 88,0 | 85,0 | 90,3 | 87,7 | 85,6 | 94,0 | 93,7 | 94,7 | 97,6 | 94,9 | | |
| Eichinger | ++ | 43 | 22 | | | | 85,4 | 90,1 | 92,1 | 90,0 | 93,3 | 94,5 | 93,7 | 97,6 | 86,0 | | | |
| Fauser | ++ | 22 | 29 | | 92,5 | 93,8 | 88,9 | 91,8 | | | | | | | | | | |
| Wannenmacher | + | 19 | 68 | – | 87,4 | 82,0 / 79,3 | 82,5 / 78,8 | 76,6 | 73,3 | 74,1 | | | | | | | | |
| Schwab | (+) | 17 | 71 | – | 92,0 | 92,8 | 83,9 | 82,4 | 81,9 | | | | | | | 81,0 | 82,5 | |
| Roßmark | ++ | 9 | 50 | – | | | 99,2 | 100,3 | 96,7 | 88,3 | | | | | | 95,0 | | |
| Löffler | ++ | 6 | 100 | – | | | 99,8 | 95,0 | 102,0 | 98,2 | | | | | | | | |
| Jennisch | + | 10 | 25 | – | | | 83,8 | 85,3 | 87,4 | 94,5 | | | | | | | | |

normale Natriumausgangswerte

Langzeitbehandlung / Kurzzeitbeh.

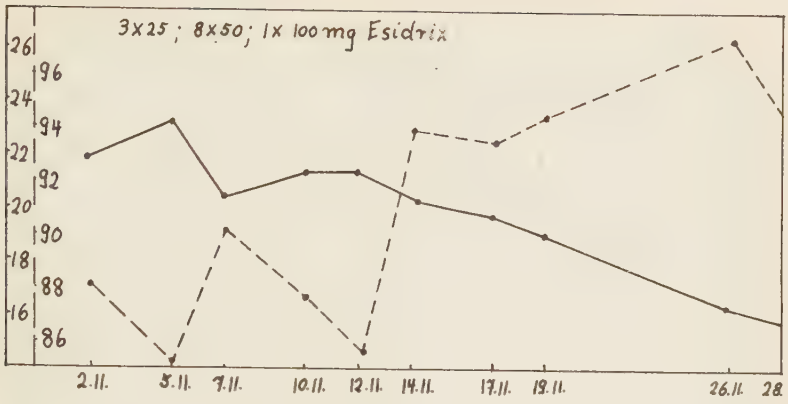
erhöhte Natriumausgangswerte

Langzeitbehandlung / Kurzzeitbeh.

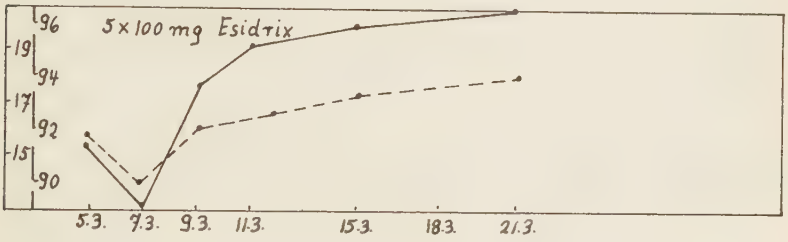
—— vorangegangener Anstieg oder Anstieg im Folgenden
—— " Abfall " Abfall " "

Abbildung 1

Walker




Fischer




Schwab

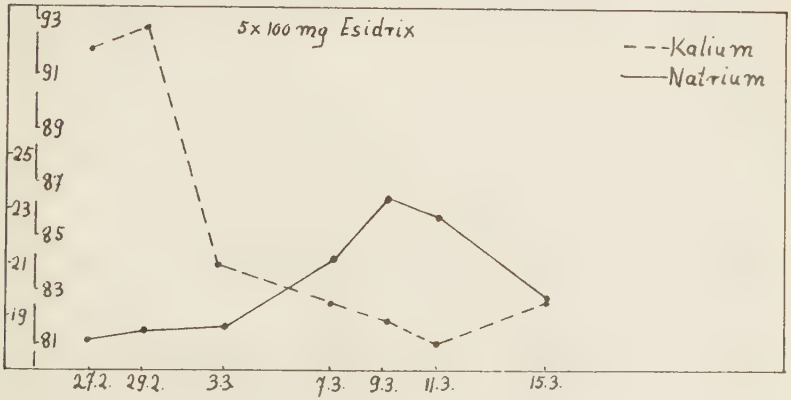
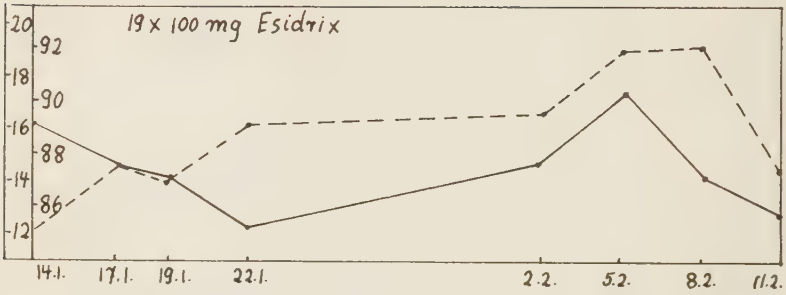
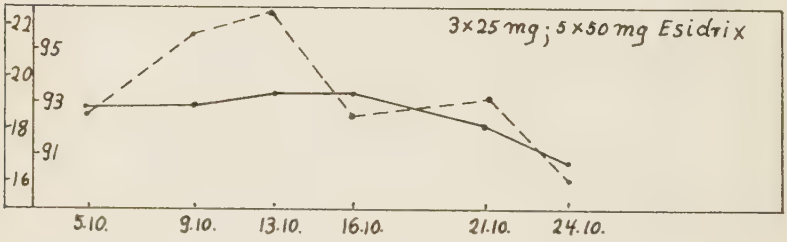


Abbildung 1 [Fortsetzung]

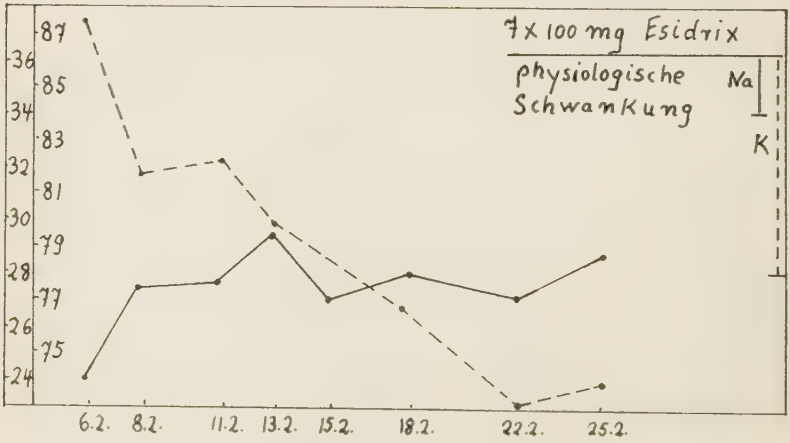
Ristel




Waiblinger




Wannenmacher



Die einzelnen Verläufe.

Bei den bisherigen Ausführungen sind nur die Konzentrationen vor und nach der Ausschwemmung betrachtet worden ohne Rücksicht auf die dazwischen liegenden Werte. Der Abfall oder Anstieg der Natrium- und Kaliumkonzentration verläuft aber keineswegs geradlinig, es sind im Gegenteil selbst bei völlig gleichbleibender Behandlung beim gleichen Patienten die verschiedensten Reaktionen möglich.

Abbildung 1 zeigt einige Beispiele von Lang- und Kurzzeitbeobachtungen und in Tabelle VI und VII sind die einzelnen Messwerte während der ganzen Behandlungsperiode jedes Patienten aufgezeigt. Viele bekamen Hydrochlorothiazid nicht regelmässig während dieser Zeit, daher wurde, um eine Vergleichsmöglichkeit zu schaffen, die Gesamtdosis auf die einzelnen Beobachtungstage der Behandlungsdauer umgerechnet.

Es ist leider nicht gelungen, die Ursache für diese unterschiedlichen Reaktionen auf Hydrochlorothiazid-Behandlung festzustellen. Weder die Ausscheidung der Elektrolyte im Urin noch die Wasserverluste oder die Stärke der Ödeme liessen sich in Beziehung zu den Veränderungen in den Erythrocyten setzen. Ob die neben der Ausschwemmung weiterhin bestehende Medikamentation einen Einfluss auf die Erythrocytennatrium- und Kaliumwerte hatte, lässt sich kaum feststellen, weil die Zahl der verabreichten Mittel sehr vielfältig war.

In der Tat scheinen andere Einflüsse als nur Esidrix bei den Vorgängen in den Erythrocyten mitbeteiligt zu sein, denn bei den Patientinnen Schäfer und Henle zeigte sich schon vor Einsetzen der eigentlichen Behandlung ein Abfallen des Erythrocytennatriums, während bei Wannemacher trotz stark erhöhter Konzentration das Natrium vor der Behandlung weiter ansteigt, und sich durch Hydrochorothiazid nicht herunter drücken lässt. Das Erythrocytenkalium scheint in den beiden ersten aufgeführten Fällen, trotz Natriumveränderungen, völlig unbeteiligt zu sein, während es bei Wannenmacher leicht abfällt. - Meist setzt die Wirkung auf die

Behandlung schon in den ersten Tagen ein. Es kommt aber durchaus vor, dass erst nach längerer Zeit Konzentrationsänderungen auftreten. Es ist daher fraglich, ob sie der Hydrochlorothiazidwirkung zugeschrieben werden dürfen. Die ausgeschiedene Natrium- und Kaliummenge braucht sich dabei während der ganzen Behandlung praktisch nicht zu ändern.

In diesem Zusammenhang wäre die Beobachtung der Zellwerte an einigen Kranken mit erhöhten Natriumwerten ohne Behandlung mit Diuretica interessant.

Bei der in Tabelle VI unter der Gruppe der Normalwerte mit angeführten Patientin Diether war es trotz starker Ödeme nicht nötig, Hydrochlorothiazid anzuwenden, da sie durch Bettruhe, salzlose Kost und Digitalis sehr gut ausschwemmte. Sie nahm innerhalb von 6 Tagen um 5,2 kg an Gewicht ab und hatte eine mittlere Natriumausscheidung von täglich 2,5 g. Trotzdem lagen die Veränderungen des Erythrocytennatriums und -kaliums die ganze Zeit über noch im Bereich der physiologischen Schwankung. Da die Patientin aber ganz normale Ausgangswerte hat, ist diese Beobachtung von geringer Bedeutung.

Die Beobachtungen an Tabelle VI und VII sind in Darstellung VIII kurz zusammengefasst.

Tabelle VIII
Das Verhalten von Erythrocytennatrium und -kalium während der Behandlung.

| Langzeitbeobachtungen ( mehr als 18 Tage ) | | | Kurzzeitbeobacht. ( bis 18 Tage ) | |
|---|---|---|---|---|
| Gruppe A: erhöhte Werte | | | | |
| Gesamtzahl: 10/4 | Natrium | Kalium | Natrium | Kalium |
| ansteigend | 1 | 2 | 1 | 1 |
| abfallen | 5 | 0 | 3 | 2 |
| sowohl ansteigend als abfallend | 2 | 2 | 0 | 0 |
| unbeeinflusst | 2 | 6 | 0 | 1 |
| Gruppe B: normale Werte | | | | |
| Gesamtzahl: 7/5 | | | | |
| ansteigend | 2 | 0 | 1 | 1 |
| abfallend | 1 | 2 | 0 | 0 |
| sowohl ansteigend als abfallend | 2 | 0 | 0 | 0 |
| unbeeinflusst | 2 | 5 | 4 | 5 |

Es ist interessant, dass bei Kurzzeitbeobachtung in keinem einzigen Fall zwei verschiedene Reaktionen auf die Esidrixbehandlung in ein und demselben Verlauf auftreten, während dies bei einer Beobachtungsdauer von mehr als 18 Tagen insgesamt vier mal bei Natrium und zwei mal bei Kalium vorkommt. Zwei dieser Fälle (Eichiger und Stimmler) zeichnen sich dadurch aus, dass bei ihnen erstens beide zur

Beobachtung stehenden Elektrolyte dieses wechselnde Verhalten zeigen, und zweitens Natrium und Kalium sich in entgegengesetzter Weise verändern.

Bei der Gruppe mit erhöhten Natriumwerten hebt sich vor allem die abfallende Tendenz gegenüber allen anderen Reaktionen stark hervor. Auf Kalium scheint die Wirkung von Esidrix weniger ausgeprägt zu sein. Es ist dabei allerdings zu beachten, dass beim Gesunden die Kaliumkonzentration an sich schon eine sehr grosse physiologische Schwankung zeigt.

Aus diesen Beobachtungen geht hervor, dass sich für Hydrochlorothiazid keine charakteristische Wirkung auf das Erythrocyten Natrium und Kalium auffinden lässt. Erstaunlich ist vor allem, dass sogar mit fortschreitender Ödemausschwemmung das Zellnatrium unvermittelt ansteigen kann. Es wäre hierbei daran zu denken, ob nicht der Konzentrationsanstieg durch eine reine Entwässerung der Zellen ohne Veränderung des Zellgehalts an Natrium beziehungsweise Kalium zustande kommt.

In drei weiteren Darstellungen (IV, V, VI) wurde diese anscheinend gesetzlose Esidrixwirkung auf die Zellelektrolyte noch einmal veranschaulicht. Es sind dabei jeweils in die Senkrechten die erhöhenden oder senkenden Wirkungen auf das Zellnatrium bzw. Kalium eingetragen, und auf der Waagrechten die Zeit, in der diese Wirkung erfolgte. Dabei wurde jede Wirkung, die grösser als die physiologische Schwankung ist, berücksichtigt, selbst wenn sie an derselben Person in entgegengesetzter Form auftrat.

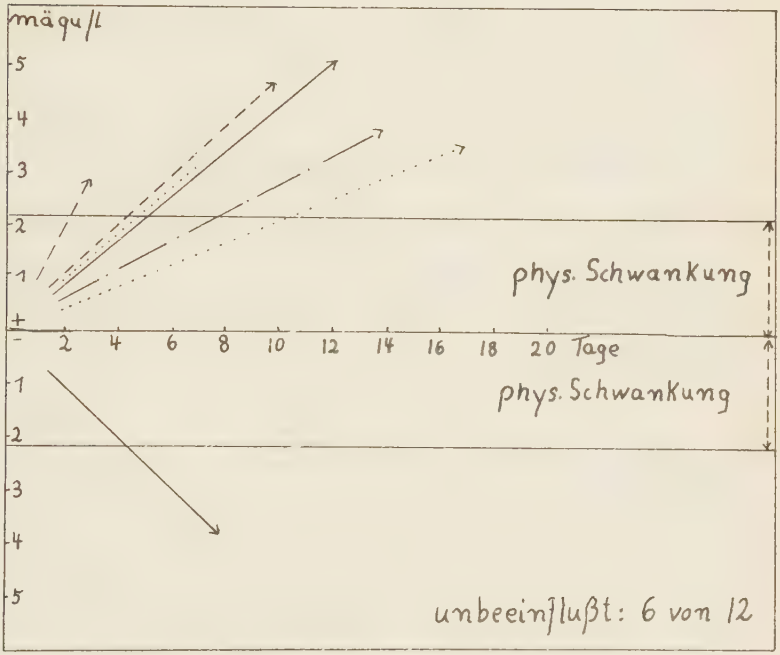
Die Einteilung in zwei Gruppen erfolgte hier nicht nach den Werten zu Beginn der Behandlung, sondern nach den der Veränderung direkt vorausgehenden Konzentrationen. Durch diese Einteilung zeigt sich besonders deutlich die bei den Normalwerten vorherrschende Erhöhung der Natriumkonzentration während der Behandlung, im Gegensatz zur stark vertretenen Abnahme bei den erhöhten Konzentrationen.

In der entsprechenden Darstellung für Kalium (VIII) sind die Wirkungen von Esidrix ohne Berücksichtigung der Ausgangswerte aufgezeigt. Die erhöhenden und senkenden

Darstellung VI/VII

Veränderung der NatriumKonzentration bei Behandlung mit Esidrix

VI bei normalen Flusgangswerten




Erklärungen

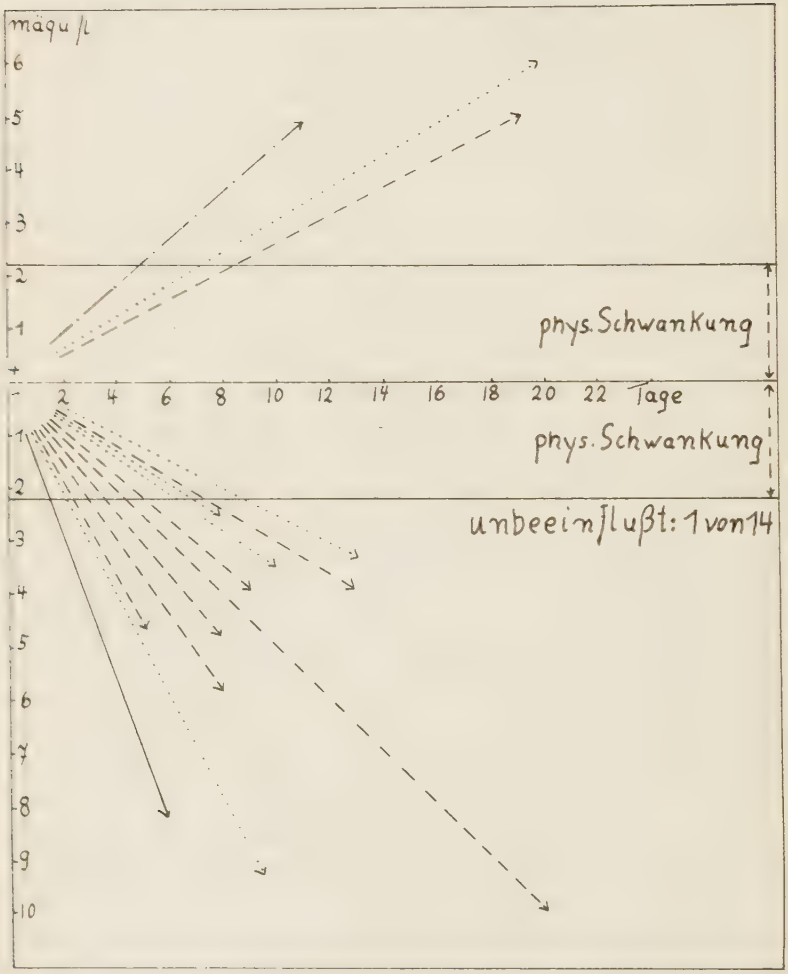
..... bis 25 mg Esidrix tgl.

--- bis 50 mg Esidrix tgl.

—·—·— bis 75 mg

——— bis 100 mg

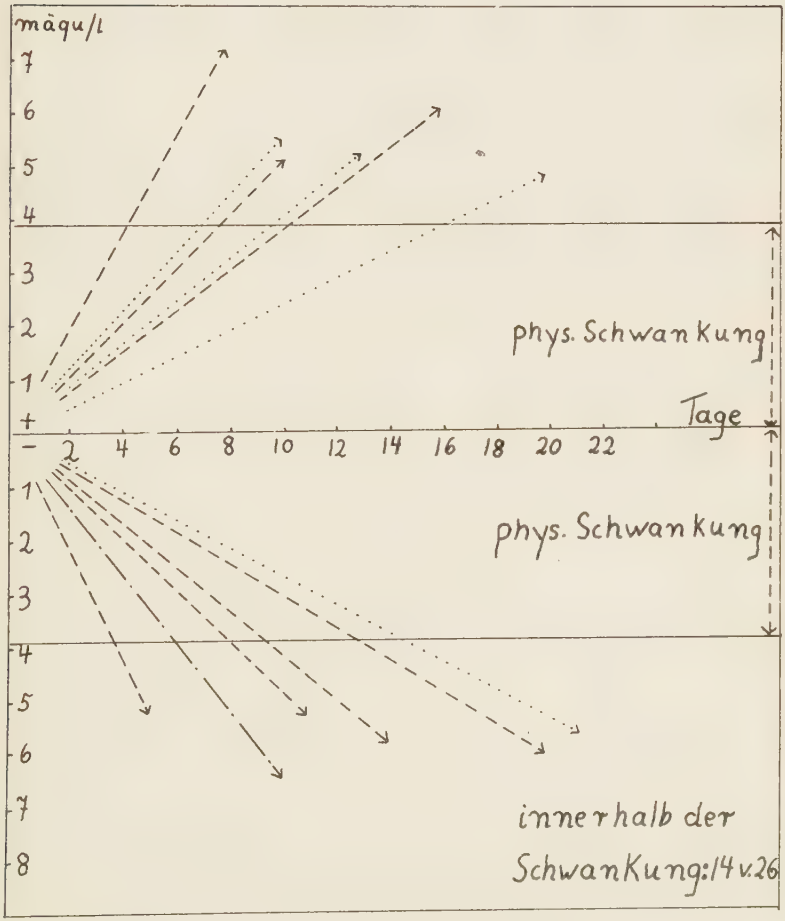
VII bei erhöhten Ausgangswerten




·····bis 25 mg Esidrix tägl. ---bis 50 mg

Darstellung VIII

Veränderung der KaliumKonzentration bei Behandlung mit Esidrix



Reaktionen sind dort gleich verteilt, wie es ohne Unterteilung in zwei Gruppen bei Natrium auch der Fall wäre.

Zwischen der Natrium- und Kaliumkonzentration der Erythrocyten besteht kein allgemeingültiger Zusammenhang. Genausowenig haben Vergleiche zwischen Serum- und Erythrocytennatrium, sowie Serum- und Erythrocytenkalium eine Beziehung erkennen lassen. Keitel (10) berichtet allerdings, dass eine Erniedrigung des Serumnatrium unter 140 mmol häufig auch einen niederen Erythrocytennatrium-Gehalt mit sich bringt. Dabei ist aber noch nichts über die Konzentration ausgesagt. Nach Keitel soll eine Beziehung zwischen der Konzentration von Natrium + Kalium + Chlor in Erythrocyten und Plasma bestehen.

Diese vorangegangenen Aussagen gründen sich auf verhältnismässig wenige Untersuchungen. Zu längerer Beobachtung standen 14 gesunde Personen und 27 Kranke zur Verfügung. Daneben diente noch eine Reihe von Einzelmessungen zur Vervollkommnung des Bildes.

Zusammenfassung.

Soweit beobachtet werden konnte, bestehen trotz vielfältiger Untersuchungen keine einheitlichen Ergebnisse über das Verhalten von Zellnatrium und -kalium bei Gesunden und Kranken. Noch weniger sind die Regulatoren des Elektrolythaushalts der Zellen eindeutig erkannt. Es ist daher sehr schwer nachzuprüfen, warum die Elektrolytwerte bei Herzinsuffizienten zum Teil so verschieden reagieren, und warum während der Behandlung so grosse Schwankungen auftreten können. Ob dieses nach aussen hin verschiedene Verhalten der Natrium- und Kaliumkonzentration tatsächlich auf Vermehrung oder Verminderung des Zellgehalts beruht, muss erst noch geklärt werden.

Hier scheint eine Beobachtung von Keitel von Bedeutung zu sein, der bei Ödemkranken unabhängig von der Stärke der Ödeme verschiedenen Wassergehalt in den Erythrocyten feststellte (10). Es wäre daher vielleicht günstiger, in Zukunft die Elektrolytwerte auf die Trockensubstanz der Zellen zu beziehen, die bei den einzelnen Personen ziemlich gleich gross sein soll und nach Keitel sich im Lauf des Lebens nur sehr wenig ändert. Dabei würden sich auch Beobachtungen anstellen lassen, in wieweit die Natrium- beziehungsweise Kaliumeinwanderung in die Zellen mit der Wasseraufnahme oder Abgabe verbunden ist. So könnte also eine Konzentrationsänderung in Erythrocyten ganz einfach durch einen wechselnden Wassergehalt der Zellen zustande kommen, ohne dass die Natrium- beziehungsweise Kaliummenge in der Zelle sich geändert hat.

Bei den vorangegangenen Beobachtungen ist weiter interessant, dass sich oft keine Beziehung zwischen den Elektrolytverlusten in den Erythrocyten bzw. im Serum und der Ausscheidung (bei gleichbleibender Zufuhr in der Nahrung) aufstellen lässt. Dabei ist aber stets nur die Ausscheidung der Elektrolyte im Urin betrachtet worden, während vor allem bei Ödemkranken der Natriumverlust im Stuhl recht beträchtlich sein soll (Jahrmärker, 12). So wäre eventuell das

rätselhafte Zunehmen der Erythrocyten-Natriumwerte bei salzloser Kost und gesteigerter Ausscheidung durch einen verminderten Natriumverlust im Stuhl erklären. Andererseits ist auch eine Zunahme der Ausscheidung im Stuhl zu denken bei gleichbleibender oder verminderter Ausscheidung im Urin, wodurch vielleicht eine Abnahme der Erythrocytennatrium-Werte erklärt wäre.

Schliesslich darf nicht ausser aucht gelassen werden, dass die Erythrocyten als Vertreter von Gewebszellen noch nicht allgemein anerkannt sind. Die entsprechenden Versuche von Siegenthaler (15) zum Beispiel haben keine derart schlüssigen Ergebnisse gebracht, wie die von Riecker und von Bubnoff. Es ist also möglich, dass die Vorgänge im Elektrolythaushalt der Erythrocyten durchaus nicht denen in den Gewebszellen entsprechen.

## Literaturangaben


1 H. Schwiegk; Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung, 25. Tagung. "Die nervale und hormonale Regulation des Blutkreislaufs: Die Störungen der hormonalen Regulation des Kreislaufs."

2 R.Gaunt; Diurese und Diuretica, ein internationales Symposion 1959. "Comparative studies on the pharmcological effects of new diuretics."

3 C.Keller; DmW 84/1232/1959. "Hydrochlorothiazid in der Behandlung chronischer Herzkrankheiten und anderer hydrophiler Zustände."

4 F.Krück; DmW 84/1216/1959. "Klinische Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus neuer Saliuretica."

5 G.Riecker; Klin. Wschr. 1158/1957. "Über den intracellulären Wasser und Elektrolytstoffwechsel."

6 G.Riecker und M.v.Bubnoff; Klin Wschr. 36/556/1958. "Originalien über den intracellulären Wasser und Elektrolytstoffwechsel. Untersuchungen an Erythrocyten."

7 G.Riecker und M.v.Bubnoff; Diurese und Diuretica 1959. "Jonenverteilung und Zellwassergehalt. Experimentelle und klinische Untersuchungen an Erythrocyten."

8 Furth J. of Lab. Clin. Med. 48/421/1956.

9 G.Riecker und M.v.Bubnoff; Zschr. für die gesamte experimentelle Medizin 132/102/1959. "Die intercellulare Plasmamenge im Erythrocytensediment."

10 H.G.Keitel; J. of Lab and Clin Chem. Vol. 54/1959. "The Relationship of the Cation and Water Content

of Red Blood Cells to Plasma Composition."

11 Mokotoff und Mitarb.; J. of Clin. Investigations 31/291/1952. "The Electrolyte Content of Skeletal Muscle in congestive Heart Failure."

12 H.Jahrmärker; Diurese und Diuretica 1959. "Allgemeine Nebenwirkungen der diuretischen Therapie."

13 Literaturangaben bei Mokotoff

14 Literaturangaben bei Mokotoff

# Lebenslauf

Am 19. Februar 1936 wurde ich als älteste Tochter des Hauptlehrers Hermann Holl und seiner Gattin Johanna, geb. Bürk in Ludwigsburg geboren. Zwei Jahre später siedelten wir nach Fürnsal, Kreis Horb, über. Dort besuchte ich von 1942-1946 die ersten Jahre der Grundschule. Da mein Vater 1944 in Italien fiel, war meine Mutter gezwungen, die Dienstwohnung zu räumen und verzog mit meinen beiden Schwestern und mir nach Sulz am Neckar.

In Sulz besuchte ich das Progymnasium bis zur Mittleren Reife. Anschliessend verbrachte ich ein Jahr als Austauschschülerin in Michigan, U.S.A. Nach meiner Rückkehr 1953 trat ich in die Lehrerinnen-Oberschule in Schwenningen ein und legte dort 1956 die Reifeprüfung ab.

Noch im selben Jahr begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität Tübingen. Nach fünf Semestern legte ich am 30.9.1958 das Physikum und nach elf Semestern am 22.12.1961 die ärztliche Prüfung an der Universität Tübingen ab. Während des ganzen Studiums habe ich die Universität nicht gewechselt.

Sulz/Neckar, den 10. Januar 1962 Erika Holl